

氏 名・(本籍)	内 ^{うち} 野 ^の 祥 ^{よし} 宏 ^{ひろ} (大阪府)		
学 位 の 種 類	博 士 (薬 学)		
報 告 番 号	甲第 1558 号		
学位授与の日付	平成 27 年 3 月 24 日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当(課程博士)		
学 位 論 文 題 目	機能性化粧品及び皮膚科用剤に関する医療薬学的研究		
論文審査委員	(主 査) 福岡大学	教 授	片 岡 泰 文
	(副 査) 福岡大学	教 授	二 神 幸次郎
	福岡大学	准教授	山 内 淳 史

内 容 の 要 旨

はじめに

近年の健康志向およびアンチエイジングへの関心の高まりは、機能性健康食品などの経口摂取製品のみならず、機能性化粧品、ドクターズコスメ、コスメシューティカルといった名称で医療と美容が融合した製品開発の活況をもたらしている。これらの製品に使用されている有効成分や技術は、保湿、抗しわ、美白、抗酸化、新陳代謝の活性化などに関して、医師や大学研究者との産学連携による科学的かつ医学的な研究成果を背景に開発・商品化され、高価にも関わらず需要が高い。しかし製品上市までの規制は、医薬品開発時の規制と比較して緩やかであること、臨床での成果は健常成人を対象としていることを考慮すれば、調剤薬局においてこれらの皮膚適用剤を取り扱う際には、企業からの有効性および安全性情報を批判的に吟味し、特に皮膚疾患を有する患者に対して適応する場合にはより慎重な対応が必須となる。また医薬部外品の承認申請においては有効成分について作用機序を明らかにする必要があるが、化粧品の中には機序の不明確なものもあり、患者に適応する際の有効性、安全性評価の情報が貧弱な場合がある。

以上より、本研究では、皮膚疾患を有する患者を対象に 3 種の化粧品の安全性、有効性について使用試験を行い、皮膚疾患患者への適応可否についてのエビデンス創出を試みた。また最近、海外臨床試験において抗シワ効果などが報告された nifedipine クリーム(本邦未発売)は、その作用機序が明らかとなっていない。そこで近年新たなバリア構成要素として注目されている表皮角質層の下層にある顆粒層の密着結合(タイトジャンクション:TJ)構造に着目し、皮膚バリア機能に及ぼす nifedipine の影響についてヒト皮膚表皮細胞を用いて基礎検討を行った。

●皮膚疾患患者を対象とした低刺激性スキンケア製剤の使用試験

方法

当薬局に来局した 10 代～80 代までの 200 例を対象に、低刺激性スキンケア製品
・ノブフェイスローション(L)Ⅲ〈さっぱり〉

・ノブフェイスローション (R) Ⅲ〈しっとり〉

・2e (ドゥーエ) [化粧水]

をそれぞれ顔面に1日1回洗顔後2週間連続使用する試験を実施した。

評価項目として皮膚所見、使用感について、問診およびアンケート調査を行った。

結果・考察

2e (ドゥーエ) [化粧水]、ノブフェイスローション (R) Ⅲ〈しっとり〉、ノブフェイスローション (L) Ⅲ〈さっぱり〉の有害事象の発現は以下ようになった(表1～表3)。

表1 ノブフェイスローション (L) Ⅲ〈さっぱり〉の有害事象の詳細

年齢(歳)	性別	症状	程度	発現日	因果関係	転帰
21	女性	痒み・炎症	中等度	3日目	あり	回復
54	女性	痒み・炎症	中等度	1日目	あり	回復
68	女性	湿疹・炎症	中等度	3日目	あり	回復
23	女性	乾燥	軽度	3日目	あり	回復
35	女性	乾燥	軽度	1日目	あり	回復
58	女性	乾燥	軽度	1日目	あり	回復

表2 ノブフェイスローション (R) Ⅲ〈しっとり〉の有害事象の詳細

年齢(歳)	性別	症状	程度	発現日	因果関係	転帰
36	女性	乾燥	軽度	1日目	あり	回復
21	女性	痒み・炎症	中等度	3日目	あり	回復
40	女性	乾燥	軽度	1日目	あり	回復
54	女性	痒み・炎症	中等度	2日目	あり	回復
33	女性	乾燥	軽度	2日目	あり	回復
68	女性	湿疹・炎症	中等度	8日目	あり	回復
55	女性	乾燥	軽度	1日目	あり	回復
47	女性	乾燥	軽度	1日目	あり	回復
35	女性	乾燥	軽度	2日目	あり	回復

表3 2e (ドゥーエ) [化粧水]の有害事象の詳細

年齢(歳)	性別	症状	程度	発現日	因果関係	転帰
33	女性	乾燥	軽度	2日目	あり	回復
60	女性	乾燥	軽度	1日目	あり	回復

有効性についても同様の結果が得られ、2e（ドゥーエ）[化粧水]、ノブフェイスローション（R）Ⅲ〈しっとり〉、ノブフェイスローション（L）Ⅲ〈さっぱり〉の順に有効性と安全性が確認された。さらに、皮膚の乾燥症状等の改善効果があることが示された。

以上より、3 種類ともに、特に皮膚にトラブルのない患者、乾燥肌、脂性肌、軽症のニキビを有する患者、軽症の AD を有する患者など様々なタイプの皮膚に安全に使用でき、かつ治療の妨げにならずに、これらの製品は様々なタイプの皮膚に対し有用なスキンケア製品であることが推察された。

●皮膚バリア機能に及ぼすニフェジピンの影響

方法

実験には、ヒト表皮角化細胞 NHEK 細胞（Normal Human Epidermal Keratinocytes）を用いた。NHEK 細胞は、37℃・5% CO₂ 存在下、HuMedia-KG2 培地で培養、維持した。Ca 刺激により分化誘導し実験に供した。経皮吸収促進剤である sodium Caprate（C10）処置してバリア機能を減弱した細胞を評価モデルとした。

Transwell® にて培養中の細胞に任意の濃度の nifedipine を添加し、経日的に TEER 測定を行った。また最終日に細胞を固定し TJ タンパク質の免疫染色を行った。

結果・考察

NHEK 細胞を C10 処置すると、TJ の免疫染色像では zo-1 タンパク質の局在に変化が認められた。また濃度依存的に透過性（TEER 値）が低下した（Fig.1）。C10 処置によるバリア機能低下は TJ タンパク質への影響により起こることから、本モデルを評価モデルとした。

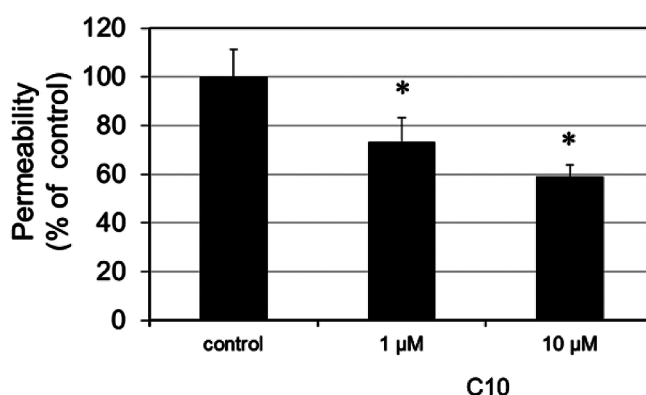


Fig. 1 NHEK 細胞の TEER 値に及ぼす C10 の影響

この評価モデルを用いて nifedipine の NHEK 細胞バリア機能に及ぼす影響を調べた。C10 処置による TEER 値の低下は、nifedipine 0.2 μM 処理により有意に抑制された（Fig. 2）。

また、このときの免疫組織染色像では、C10 による TJ タンパク質の 1 つである Claudin 1 の局在変化が、nifedipine により回復した（Fig. 3）。

本研究は、すでにヒトにおいて報告された Nifedipine クリーム of 皮膚局所作用の機序について、in vitro で皮膚バリア機能改善作用を有することを示した。作用機序についてさらに検討が必要であるが、nifedipine は TJ 脆弱化を修復する作用を有することが示唆された。

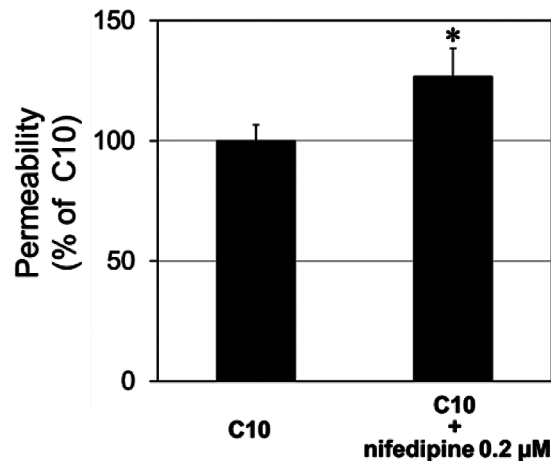


Fig. 2 NHEK 細胞の TEER 値に及ぼす C10 の影響

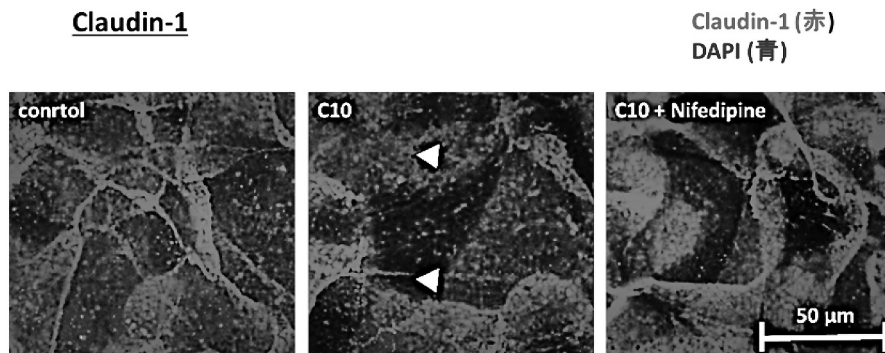


Fig. 3 NHEK 細胞 claudin1 タンパク局在の変化

総括

以上、本研究では①皮膚疾患患者への化粧品適応可否に関する使用試験を実施し、当該化粧品が有用かつ安全に使用できることを明らかにした。また②nifedipine クリーム製剤が TJ に作用し、皮膚バリア機能を改善することを示した。

皮膚疾患患者に化粧品を提供するにあたっての情報量は十分でない場合がある。本研究の使用試験はエビデンスレベルこそ低い、臨床上的有用性は高い。また有効成分の作用機序を明らかにすることは、有用性、安全性を考慮する上で欠かすことのできない情報となる。本研究は、皮膚疾患患者への化粧品適応に関する情報構築の一助となる。薬局薬剤師は能動的に研究を立案遂行し、医療に貢献する責務があるだろう。

審査の結果の要旨

近年のアンチエイジングに対する社会的関心の高揚は、「機能性化粧品」開発の活況をもたらしている。「機能性化粧品」は、科学的かつ医学的な研究成果を背景に開発・商品化されているが、市販されるまでの規制は、医薬品開発時の規制と比較して緩やかである。臨床での成果は健常成人を対象としていることを考慮すれば、これらの皮膚適用品を取り扱う際には、企業からの有効性および安全性情報を科学的に吟味し、特に皮膚疾患を有する患者が使用する場合には、より慎重な対応が必要となる。また医

薬部外品の承認申請においては有効成分について作用機序を明らかにする必要があるが、化粧品の中には効果発現機序の不明確なものが多く、有効性、安全性評価の情報が希薄である。

本論文は、皮膚疾患患者の化粧品使用に対する有用性・安全性の情報構築を企図し、第1章では既存化粧品に関する臨床使用試験および第2章では海外製品の有効成分ニフェジピンの皮膚バリア機能に及ぼす作用に関する *in vitro* 実験、を行った。

第1章では、種々の軽度皮膚疾患を有する患者を対象に3種の化粧品の安全性、有効性について、クロスオーバー型の使用試験を行い、皮膚疾患患者への適応可否についてのエビデンス創出を試みた。その結果、ドゥーエ>ノブローション(しっとり)>ノブローション(さっぱり)の順に、安全性・有用性が高いことを明らかにした。本試験結果は、クロスオーバー型で実施された試験であり、皮膚疾患患者での臨床使用試験の報告がない現状を鑑みれば、実際の患者指導あるいは医師への情報提供において有益な情報を構築したと評価できる。今回は3商品のための試験であったが、これを端緒に種々の化粧品についての情報蓄積が期待される。

第2章では、海外臨床試験において抗シワ効果などが報告されたが作用機序が不明なニフェジピクリーム(本邦未発売)について、近年新たなバリア構成要素として注目されている表皮角質層の下層にある顆粒層の密着結合(タイトジャンクション:TJ)構造に着目して、ヒト皮膚表皮細胞(NHEK)を用いて基礎検討を行った。経上皮電気抵抗値(TER)を指標とし、バリア機能を評価したところ、ニフェジピン0.2 μ MはNHEKの正常バリア機能には影響を及ぼさなかった。そこでTJ機能を低下させるカプリン酸Na処理により、皮膚バリア障害モデルを作成した。本障害モデルでは、TERの有意な低下およびTJタンパク質claudin-1の細胞密着結合部からの逸脱が認められた。ニフェジピン0.2 μ Mは、本モデルのTER低下を有意に抑制し、claudin-1局在を修復することを明らかにした。TJを標的とするバリア機能改善作用を有することを示唆する初めての実験結果であり、本成果は化粧品のTJに対する作用および皮膚バリア機能におけるTJの寄与についての知見を集積する必要性を指摘した点において、評価に値する。

本論文では、皮膚疾患患者に化粧品を提供するにあたっての情報量が不十分な現状を問題視し、薬局薬剤師主導の臨床使用試験を実施し、エビデンスを得た。本試験の臨床上的有用性は高いと言える。

以上、本論文は皮膚疾患患者への化粧品適応に関する情報構築に大いに寄与するものであり、学位論文として適格であると判定した。また、公聴会審査における申請者の質疑応答は、学位を授与するに应付の能力を証明するものと結論した。